



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Φαρμακευτική Τεχνολογία II

Αερολύματα

Κ. Αυγουστάκης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Φαρμακευτικής

# Σκοπός ενότητας

Επισκόπηση της οδού χορήγησης φαρμάκων μέσω του αναπνευστικού συστήματος, των διαφόρων τύπων φαρμακευτικών αερολυμάτων, των χαρακτηριστικών τους και των μεθόδων παραγωγής τους.

# Περιεχόμενο ενότητας

1. Χορήγηση φαρμάκου στους πνεύμονες
2. Ιδιότητες φαρμακευτικών αερολυμάτων
3. Εναπόθεση σωματιδίων στους αεραγωγούς
4. αστάθεια των αερολυμάτων
5. Αερολύματα μετρούμενης δόσης (MDIs)
  - i. Συστατικά τμήματα
  - ii. Μορφοποίηση
  - iii. Μάσκα χορήγησης αερολύματος
  - iv. Παραγωγή
6. Εισπνευστήρες ξηράς κόνεως
7. Ψεκαστήρες (DPIs)
  - i. Ιδιότητες
  - ii. Μορφοποίηση
  - iii. Συσκευές
8. Δοκιμασίες φαρμακευτικών αερολυμάτων
9. Μέθοδοι προσδιορισμού μεγέθους σωματιδίων αερολυμάτων
10. Κλινική αποτελεσματικότητα

# Χορήγηση φαρμάκων στους πνεύμονες

Φάρμακα χορηγούνται στο αναπνευστικό σύστημα κυρίως για τη θεραπεία ή προφύλαξη από ασθένειες του αναπνευστικού, όπως το βρογχικό άσθμα και η κυστική ίνωση.

Η τοπική χορήγηση στους πνεύμονες έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία έναρξη δράσης, τη μείωση των χορηγούμενων δόσεων και την ελάττωση των παρενεργειών των φαρμάκων.

Μέσω των πνευμόνων χορηγούνται όμως και φάρμακα για συστηματική δράση ενώ μέσω των αεραγωγών είναι δυνατή και η χορήγηση πεπτιδίων και πρωτεϊνών

Οι πνεύμονες έχουν κατάλληλη δομή για την εκπλήρωση της κύριας αποστολής τους, που είναι η **ανταλλαγή αερίων** μεταξύ του αίματος και του εισπνεόμενου αέρα, αλλά και για την απομάκρυνση ξένων σωματιδίων που τυχόν εισέρχονται στους πνεύμονες με την εισπνοή

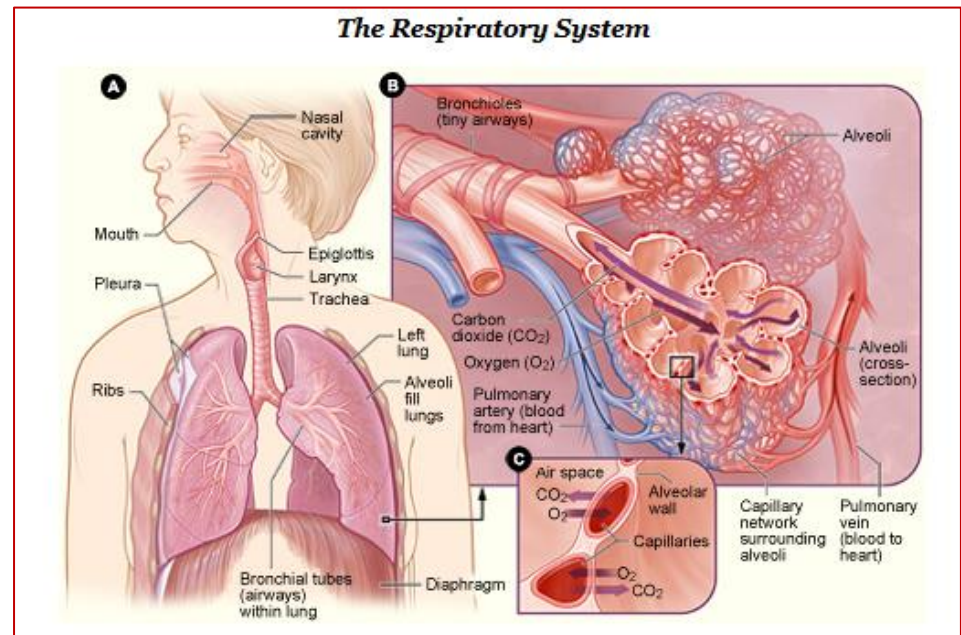
αεραγωγές περιοχές:

- Τραχεία
- Βρόγχοι
- Βρογχιόλια
- Τελικά βρογχιόλια

αναπνευστικές περιοχές:

- Αναπνευστικά βρογχιόλια
- Κυψελίδες,

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hlw/system>



Επισκόπηση του αναπνευστικού συστήματος και της ανταλλαγής αερίων με την κυκλοφορία του αίματος

# Φαρμακευτικά αερολύματα

Τα αερολύματα (aerosols) είναι διασπορές στερεών ή υγρών σωματιδίων σε μία συνεχή αέριο φάση.

Τα αναπνευστικά αερολύματα είναι μία φαρμακομορφή με μοναδικές ιδιότητες καθώς:

- 1) εξασφαλίζουν βολικό (χωρίς πόνο) τρόπο χορήγησης απ' ευθείας στον τόπο δράσης (για φάρμακα αναπνευστικού)
- 2) εξασφαλίζουν επίσης βολικό τρόπο χορήγησης φαρμάκων για συστηματική δράση
- 3) εξασφαλίζουν μειωμένο κίνδυνο επιμόλυνσης κατά τη διάρκεια ή μεταξύ των χορηγήσεων
- 4) στα αερολύματα μετρούμενης δόσεως τα φάρμακα είναι κλεισμένα σε σφραγισμένους περιέκτες απομονωμένα από το περιβάλλον, συνεπώς έχουν αυξημένη χημική και μικροβιολογική σταθερότητα
- 5) τα αερολύματα αποτελούν καλή εναλλακτική φαρμακομορφή όταν το φάρμακο υφίσταται εκτενή μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ

Η εναπόθεση των σωματιδίων των αερολυμάτων στους αεραγωγούς καθορίζεται από τέσσερις παράγοντες:

- 1) τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου
- 2) τη μορφοποίηση του αερολύματος
- 3) τη συσκευή χορήγησης του αερολύματος
- 4) τον τρόπο εισπνοής του αερολύματος από τον ασθενή.

# Θέση εναπόθεσης και μέγεθος σωματιδίων

Η πιο σημαντική ιδιότητα του αερολύματος για την θέση εναπόθεσης των σωματιδίων μέσα στο αναπνευστικό σύστημα είναι το **μέγεθος των σωματιδίων**.

*Μέγεθος σωματιδίων και κατανομή μεγέθους των σωματιδίων*

Το μέσο μέγεθος των σωματιδίων αερολύματος είναι καλύτερα να εκφράζεται ως μέση αεροδυναμική διάμετρος:

$$D_a = D(\rho/\rho_o)^{1/2}$$

όπου:  $D_a$  είναι η αεροδυναμική διάμετρος,

$D$  η φυσική διάμετρος

$\rho$  η πυκνότητα ( $\text{Kg}/\text{dm}^{-3}$ ) και

$\rho_o = 1 \text{ Kg}/\text{dm}^{-3}$



# Για λογαριθμο-κανονική κατανομή μεγέθους των σωματιδίων ισχύει:

Για λογαριθμο-κανονική κατανομή μεγέθους των σωματιδίων ισχύει:

$$\text{NMAD} = \text{AD}_g = \text{antiln}(\text{lnAD})_m$$

Όπου: NMAD είναι η κατά αριθμό ενδιάμεση αεροδυναμική διάμετρος,

$\text{AD}_g$  είναι η γεωμετρική μέση αεροδυναμική διάμετρος και

$(\text{lnAD})_m$  είναι η μέση τιμή των λογαρίθμων των αεροδυναμικών διαμέτρων

# Αστάθεια των αερολυμάτων

Στον αναπνευστικό σωλήνα, στον οποίο επικρατούν συνθήκες υψηλής σχετικής υγρασίας (περίπου 99%), συμβαίνει συμπύκνωση υγρασίας στα σωματίδια μέχρι η μερική πίεση του νερού στα σωματίδια να γίνει ίση με αυτήν του αναπνευστικού σωλήνα. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους των υδρόφιλων σωματιδίων (κατά 2-3 φορές), σύμφωνα με την σχέση:

$$D_2 = D_1 [\rho_1 / \rho_2 (1 + 1000 / MBm_2)]^{1/3}$$

Όπου:  $D_2$  η διάμετρος σωματιδίου που περιέχει ισότονο διάλυμα του φαρμάκου

$D_1$  η διάμετρος του ξηρού σωματιδίου

$\rho_1$  η πυκνότητα του ξηρού σωματιδίου

$\rho_2$  η πυκνότητα ισότονου διαλύματος φαρμάκου

$m_2$  η μοριακότητα (moles/Kg νερού) ισότονου διαλύματος φαρμάκου

$MB$  το μοριακό βάρος φαρμάκου.

**Η αύξηση αυτή του μεγέθους οδηγεί σε εναπόθεση των σωματιδίων ψηλότερα στον αναπνευστικό σωλήνα**

# Εναπόθεση σωματιδίων στους αεραγωγούς

Για να φθάσουν στην περιοχή των κυψελίδων τα σωματίδια πρέπει να έχουν μέγεθος μικρότερο από περίπου 3  $\mu\text{m}$ .

Υπάρχουν τρεις κύριοι μηχανισμοί εναπόθεσης των σωματιδίων στους πνεύμονες:

- i. Αδρανής πρόσπτωση στο τοίχωμα των αεραγωγών
- ii. Κατακάθιση λόγω βαρύτητας
- iii. Διάχυση (κίνηση Brownian)

# Αδρανής πρόσπτωση στο τοίχωμα των αεραγωγών ( $d > 5 \mu\text{m}$ )

Η πιθανότητα αδρανούς πρόσπτωσης είναι ανάλογη με:

$$U_t U \sin\theta / gr$$

Όπου:  $U_t$  η τελική ταχύτητα κατακάθισης του σωματιδίου

$U$  η ταχύτητα του αέρα

$\theta$  η αλλαγή κατεύθυνσης του αεραγωγού και

$r$  η ακτίνα του αεραγωγού

**Είναι ο κύριος μηχανισμός εναπόθεσης σωματιδίων στα ανώτερα  
τμήματα του αναπνευστικού δέντρου**

# Κατακάθιση λόγω βαρύτητας

Η κατακάθιση των σωματιδίων στους αεραγωγούς εξαρτάται από το μέγεθος και την πυκνότητα τους (νόμος Stokes) αλλά και από το χρόνο παραμονής αυτών στους αεραγωγούς

$$U_t = \rho g d^2 / 18\eta \quad (\text{Stokes})$$

**Όπου:**  $\rho$  η πυκνότητα του σωματιδίου  
 $g$  η επιτάχυνση της βαρύτητας  
 $d$  η διάμετρος του σωματιδίου και  
 $\eta$  το ιξώδες του αέρα

Η κατακάθιση εξ' αιτίας της βαρύτητας είναι σημαντικός μηχανισμός εναπόθεσης σωματιδίων βαθειά στους πνεύμονες για σωματίδια μεγέθους 0.5-3  $\mu\text{m}$ .

# Διάχυση (κίνηση Brownian)

Οι συγκρούσεις και ο βομβαρδισμός μικρών σωματιδίων από μόρια στον αναπνευστικό σωλήνα εξαναγκάζει τα σωματίδια αυτά σε κίνηση Brownian από τις περιοχές μεγάλης συγκέντρωσης («νέφος» αερολύματος) προς τις περιοχές μικρής συγκέντρωσης (τοίχωμα αεραγωγών)

Η ταχύτητα διάχυσης είναι αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους των σωματιδίων, και συνεπώς η διάχυση είναι ο κύριος μηχανισμός εναπόθεσης σωματιδίων μικρότερων από 0.5  $\mu\text{m}$ .

# Συμπέρασμα

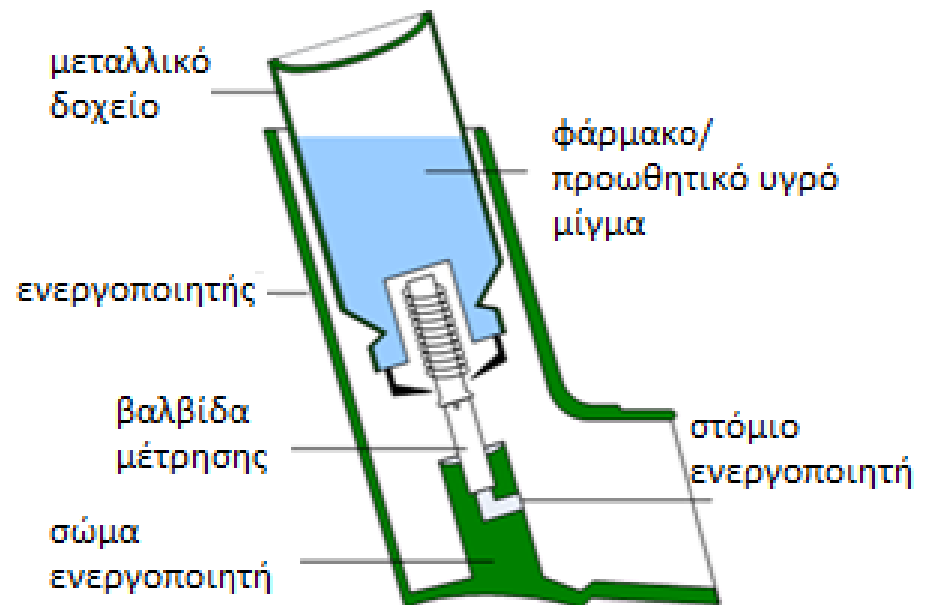
Το άριστο μέγεθος σωματιδίων για αποτελεσματική εναπόθεση στους πνεύμονες (αναπνευστικά βρογχιόλια και κυψελίδες) είναι **1-3 μm**.

# Αερολύματα μετρούμενης δόσεως (MDIs)

Είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μορφή αερολυμάτων.

Στα αερολύματα μετρούμενης δόσεως το φάρμακο διαλύεται ή διασπείρεται σε μίγμα υγρών προωθητικών ουσιών, στο οποίο έχουν προστεθεί βοηθητικές ουσίες (π.χ. επιφανειοδραστικές ουσίες). Το μίγμα εισάγεται υπό πίεση σε κάνιστρο το οποίο φέρει βαλβίδα μετρούμενης δόσεως.

Σχηματική απεικόνιση MDI





# Συστατικά Τμήματα MDIs

## (1) Περιέκτης

Τα MDIs συσκευάζονται σε κάνιστρα (10-30 ml) από αλουμίνιο τα οποία κατασκευάζονται με εξώθηση και δε φέρουν ραφές. Αν τα κάνιστρα αλουμινίου διαβρώνονται επικαλύπτονται με ανθεκτικό στα χημικά οργανικό υλικό όπως η εποξυ-ρητίνη.

## (2) Προωθητικές ουσίες

Οι προωθητικές ουσίες δημιουργούν πίεση στον περιέκτη (κάνιστρο) και εξωθούν το περιεχόμενο έξω από τον περιέκτη όταν ανοίξει η βαλβίδα. Επίσης βοηθούν στην διασπορά του περιεχομένου σε σταγονίδια.

**χλωρο-φθορο-υδρογονάνθρακες (CFCs):** τριχλωρομονοφθορομεθάνιο, διχλωροδιφθορομεθάνιο και διχλωρο-τετραφθοροαιθάνιο

**φθορο-υδρογονάνθρακες (HFAs):** τριφθορομονοφθοροαιθάνιο , επταφθοροπροπάνιο

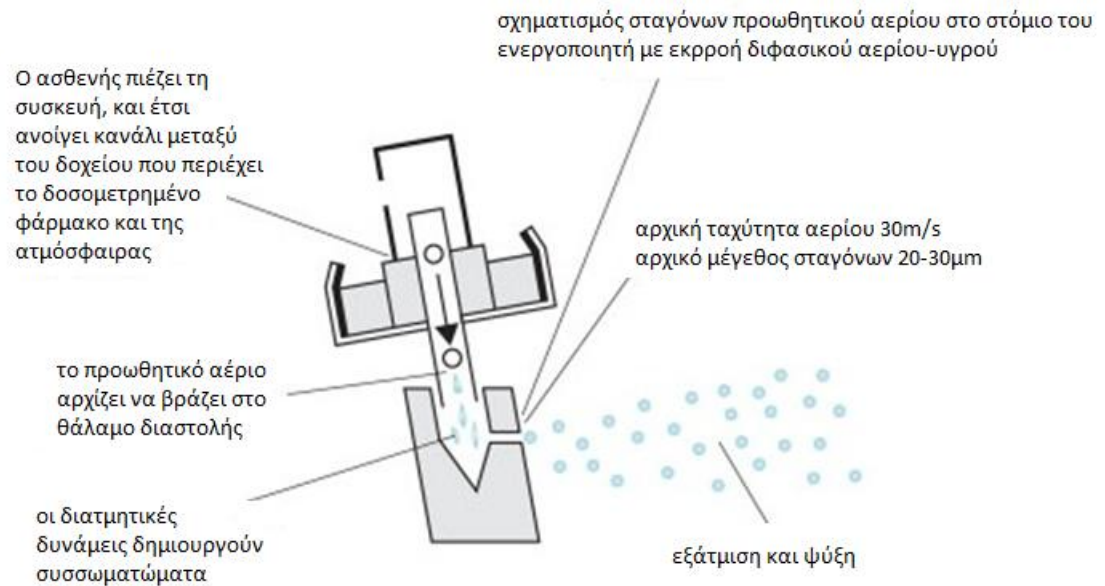
Διατηρούν την πίεση στο κάνιστρο σταθερή → σταθερή δόση κάθε φορά

- CFCs: διαλύουν τα απαραίτητα επιφανειοδραστικά, καταστρέφουν το όζον
- HFAs: δε διαλύουν τα επιφανειοδραστικά (→ αιθανόλη), δεν καταστρέφουν το όζον, συνεισφέρουν στην αύξηση της θερμοκρασίας του πλανήτη

### (3) Βαλβίδα μετρούμενης δόσεως

Η βαλβίδα μετρούμενης δόσεως επιτρέπει τη χορήγηση συγκεκριμένης σταθερής ποσότητας του προϊόντος (25-100  $\mu\text{l}$ ) σε κάθε ενεργοποίηση.

*Αναπαράσταση του τρόπου λειτουργίας της βαλβίδας μετρούμενης δόσεως*



## (4) Ενεργοποιητής

Ο ενεργοποιητής κατασκευάζεται από πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο και είναι το τμήμα του προϊόντος που επιτρέπει το άνοιγμα και κλείσιμο της βαλβίδας. Επιπλέον φέρει το τμήμα (σωληνοειδές άκρο) που προσαρμόζεται στο στόμα του ασθενούς.

Οι διαστάσεις της οπής εξόδου στον ενεργοποιητή καθορίζουν, μαζί με την πίεση ατμών του προωθητικού, το σχήμα και την ταχύτητα του εξερχόμενου αερολύματος



Θέση του ενεργοποιητή σε ένα τυπικό MDI

<http://aerosol.ees.ufl.edu/healthaerosol/section03-1.html>

# Μορφοποίηση αερολυμάτων μετρούμενης δόσεως

Τα φαρμακευτικά αερολύματα αποτελούνται από:

- το φάρμακο
- τα έκδοχα (διαλύτες, επιφανειοδραστικά, αντιοξειωτικά)
- το προωθητικό

Το φάρμακο του αερολύματος μπορεί να είναι σε μορφή

- Διαλύματος
- Αιωρήματος

# α) αερολύματα - διαλύματα

Το φάρμακο διαλύεται στο προωθητικό ή σε μίγμα προωθητικού με οργανικό διαλύτη (αιθανόλη, προπυλενογλυκόλη).

Κατά τη χορήγηση, εξατμίζεται το προωθητικό και διασπείρει το φάρμακο σε πολύ μικρά σταγονίδια.

Το μέγεθος των σωματιδίων του νέφους που εκπέμπεται από την συσκευή εξαρτάται από:

- ❖ το προωθητικό (τάση ατμών και ποσότητα αυτού)
- ❖ το είδος και την ποσότητα του συνδιαλύτη
- ❖ τα χαρακτηριστικά της συσκευής που δημιουργεί το αερόλυμα

Αν ο διαλύτης του φαρμάκου είναι το νερό (γενικά υδατικό μέσο) το οποίο έχει γαλακτωματοποιηθεί με συνεχή φάση το προωθητικό έχουμε τα «συστήματα τριών φάσεων».

## β) αερολύματα αιωρήματα

Σε αυτά το φάρμακο υπό μορφή λεπτής κόνεως (μέγεθος σωματιδίων 2-5  $\mu\text{m}$ ) διασπείρεται στο προωθητικό υγρό.

Στη σύνθεση προστίθενται επιφανειοδραστικά (λεκιθίνη, ολεϊκό οξύ, τριολεϊκή σορβιτάνη) ως παράγοντες διασποράς

Όλα τα προβλήματα των εναιωρημάτων ως φαρμακομορφή (π.χ. συσσωμάτωση σωματιδίων, σχηματισμός μη-επαναιωρούμενου ιζήματος, αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων) πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την ανάπτυξη των αερολυμάτων-αιωρημάτων

# MDIs (Metered Dose Inhalers)

## πλεονεκτήματα

- ευκολία μεταφοράς
- χαμηλό κόστος
- χορήγηση πολλών δόσεων (μέχρι 200)
- προστασία του φαρμάκου

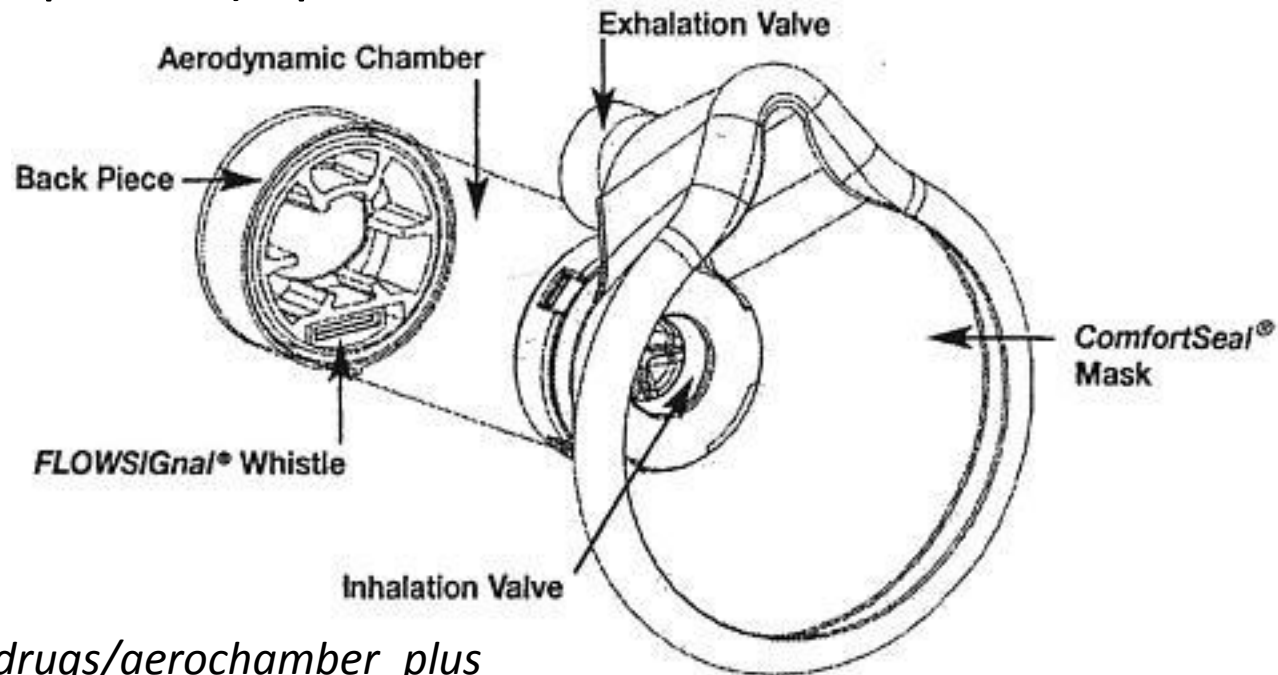
## μειονεκτήματα

- λόγω του μεγάλου αρχικά μεγέθους των σωματιδίων μόνο 10-20% της εξερχόμενης δόσης φθάνει τελικά στον τόπο δράσης του φαρμάκου
- δυσκολία συγχρονισμού της χορήγησης με την εισπνοή, (πιθανά) λανθασμένη τεχνική εισπνοής



# Μάσκα χορήγησης αερολύματος

- Η πρώιμη εναπόθεση των σωματιδίων του αερολύματος ψηλά στους αεραγωγούς και η αδυναμία ορισμένων ασθενών για συγχρονισμό της χορήγησης με την εισπνοή, μπορούν να ξεπεραστούν με την προσθήκη προέκτασης της συσκευής και μάσκας προσώπου



[http://www.theodora.com/drugs/aerochamber\\_plus\\_and\\_aerochamber\\_plus\\_with\\_mask\\_forest.html](http://www.theodora.com/drugs/aerochamber_plus_and_aerochamber_plus_with_mask_forest.html)

# Παραγωγή MDIs

Περιλαμβάνει:

1. την παρασκευή του διαλύματος/εναιωρήματος του φαρμάκου (drug concentrate) το οποίο αποτελείται από το φάρμακο, το διαλύτη του φαρμάκου και τα έκδοχα (αντιοξειδωτικά, επιφανειοδραστικές ουσίες)
2. την εισαγωγή του διαλύματος/εναιωρήματος του φαρμάκου στον περιέκτη (κάνιστρο)
3. την προσθήκη του προωθητικού

# Η πλήρωση του κανίστρου γίνεται με δύο τρόπους

## A) πλήρωση μετά από ψύξη

1. Ψύξη του διαλύματος/εναιωρήματος του φαρμάκου και του προωθητικού στους  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
2. Εισαγωγή του διαλύματος/εναιωρήματος του φαρμάκου στο κάνιστρο
3. Εισαγωγή του προωθητικού στο κάνιστρο
4. Τοποθέτηση της βαλβίδας στο κάνιστρο (κλείσιμο του κάνιστρου)

## B) πλήρωση υπό πίεση

1. Μικρή ψύξη του διαλύματος/εναιωρήματος του φαρμάκου και του προωθητικού CFC-11 (θερμοκρασία βρασμού  $23.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) κάτω από τους  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  και εισαγωγή τους στο κάνιστρο.
2. Τοποθέτηση της βαλβίδας στο κάνιστρο (κλείσιμο του κάνιστρου).
3. Εισαγωγή υπό πίεση επιπλέον υγροποιημένου προωθητικού (π.χ. CFC-12) μέσω της βαλβίδας.

# Εισπνευστήρες ξηράς κόνεως (DPIs)

*Με τους εισπνευστήρες ξηράς κόνεως το φάρμακο εισπνέεται ως ένα νέφος λεπτών στερεών σωματιδίων*

**Πλεονεκτήματα** σε σύγκριση με MDIs

- 1) δε χρειάζονται προωθητικά
- 2) δεν περιέχουν έκδοχα με εξαίρεση τον φορέα
- 3) καθώς ενεργοποιούνται με την εισπνοή δεν υπάρχει θέμα συγχρονισμού της χορήγησης με την εισπνοή
- 4) με τους DPIs μπορούν να χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις από ότι με τους MDIs

**Μειονεκτήματα** σε σύγκριση με MDIs

- 1) η απελευθέρωση της κόνεως από την συσκευή και η αποσυσσωμάτωση των σωματιδίων εξαρτώνται από την ικανότητα εισπνοής του ασθενούς
- 2) οι συσκευές είναι εκτεθειμένες στις ατμοσφαιρικές συνθήκες και μπορεί να δημιουργηθούν προβλήματα σταθερότητας της σύνθεσης
- 3) οι DPIs είναι λιγότερο αποτελεσματικά συστήματα χορήγησης από τους MDIs (διπλάσια δόση για ίδιο αποτέλεσμα)

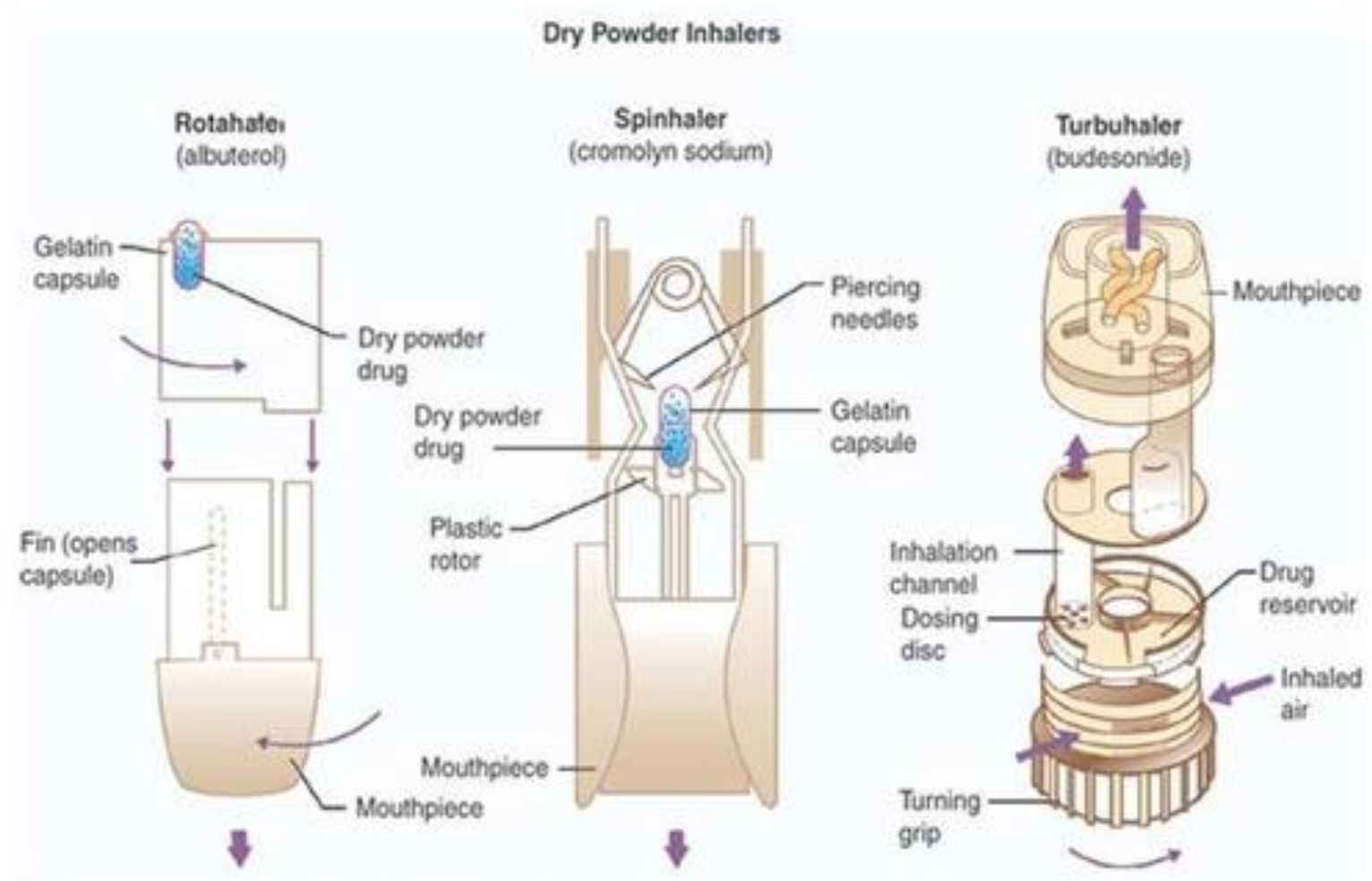
# Μορφοποίηση κόνεων για χορήγηση με DPIs

Τα σωματίδια του φαρμάκου (<5 μm) αναμιγνύονται με μεγαλύτερα σωματίδια (30-60 μm) ενός αδρανούς εκδόχου (λακτόζη)

Η επιτυχία των συνθέσεων που πρόκειται να χορηγηθούν με DPIs εξαρτάται από τις δυνάμεις συνοχής που αναπτύσσονται μεταξύ των σωματιδίων του φαρμάκου και του φορέα. Οι δυνάμεις αυτές πρέπει να είναι τέτοιες ώστε τα σωματίδια φαρμάκου/φορέα να είναι ενωμένα κατά την πλήρωση της συσκευής και να διαχωρίζονται κατά την εισπνοή

Συνεπώς πέρα από την κατασκευή της συσκευής και την τεχνική της εισπνοής, η απόδοση των DPIs εξαρτάται ισχυρά και από παράγοντες μορφοποίησης.

# Συσκευές DPIs



# Ψεκαστήρες

Οι ψεκαστήρες είναι κατάλληλοι για τη χορήγηση μεγάλων δόσεων και βρίσκουν εφαρμογή για τη χορήγηση φαρμάκων των οποίων η θεραπευτική δόση είναι μεγάλη ή φαρμάκων τα οποία δύσκολα μορφοποιούνται σε MDIs ή DPIs.

Οι ψεκαστήρες πλεονεκτούν σε σύγκριση με τους MDIs ή DPIs στο ότι το φάρμακο (υπό μορφή αερολύματος) είναι δυνατόν να εισπνέεται κατά την κανονική αναπνοή μέσω ενός εξαρτήματος στόματος ή μίας μάσκας προσώπου.

Οι ψεκαστήρες μπορεί να είναι

- Αεροδυναμικοί
- Υπερηχητικοί

# Μορφοποίηση φαρμάκων για χορήγηση με ψεκαστήρες

Συνήθως τα φάρμακα διαλύονται στο νερό, με την προσθήκη συνδιαλυτών (αιθανόλης, προπυλενογλυκόλης)

Τα διαλύματα καθίστανται ισο-οσμωτικά και το pH τους ρυθμίζεται σε τιμές μεγαλύτερες από 5

Η σύνθεση μπορεί να συμπεριλαμβάνει και αντιοξειδωτικά και συντηρητικά (οι συνθέσεις για συσκευασίες πολλαπλών δόσεων)

Οι συνθέσεις για χορήγηση με ψεκαστήρες συσκευάζονται συνήθως σε συσκευασίες μίας δόσεως (1-2.5 ml) ως ισότονα στείρα διαλύματα του φαρμάκου

Οι περισσότερες συνθέσεις για χορήγηση με ψεκαστήρες είναι διαλύματα αν και διατίθενται συνθέσεις υπό μορφή εναιωρημάτων. Οι συνθέσεις αυτές περιέχουν επιφανειοδραστικά.



# Οι ιδιότητες του προς ψεκασμό υγρού επηρεάζουν την απόδοση του ψεκαστήρα:

- Το μέγεθος των σταγονιδίων του παραγόμενου αερολύματος είναι αντιστρόφως ανάλογο με το ιξώδες του υγρού στους αεροδυναμικούς ψεκαστήρες και ανάλογο με το ιξώδες στην περίπτωση των υπερηχητικών ψεκαστήρων
- Ελάττωση της επιφανειακής τάσεως του υγρού συνήθως συνοδεύεται από ελάττωση του μεγέθους των σταγονιδίων του αερολύματος.

Ανεξάρτητα από την διάρκεια του ψεκασμού (συνήθως μέχρι «ξηρού»), παραμένει πάντοτε ποσότητα υπολειπόμενου υγρού (περίπου 1 ml) στον ψεκαστήρα. Αυτός ο «νεκρός» όγκος είναι ως ποσοστό τόσο σημαντικότερος όσο μικρότερος είναι ο αρχικός όγκος του προς ψεκασμό υγρού.

Έχει παρατηρηθεί μεγάλη μεταβλητότητα στα χαρακτηριστικά του αερολύματος που παράγεται (πχ. μέγεθος σταγονιδίων, χορηγούμενη δόση) από εμπορικά διαθέσιμους ψεκαστήρες ακόμη και του ίδιου τύπου αλλά και από τον ίδιο ψεκαστήρα με την πάροδο του χρόνου λόγω φθοράς των εξαρτημάτων του.

# Δοκιμασίες φαρμακευτικών αερολυμάτων

## **Αναφλεξιμότητα**

Η δοκιμασία αναφλεξιμότητας περιλαμβάνει τον έλεγχο της θερμοκρασίας ανάφλεξης και της επέκτασης φλόγας

## **Φυσικοχημικές ιδιότητες**

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των αερολυμάτων που ελέγχονται είναι η τάση ατμών, η πυκνότητα, η περιεκτικότητα σε υγρασία και η αναλογία διαλύματος φαρμάκου/προωθητικού. Ελέγχεται επίσης η ταυτότητα των προωθητικών.

## **Απόδοση**

Ελέγχονται μεταξύ άλλων το μέγεθος των σταγονιδίων του αερολύματος, η εκπεμπόμενη δόση, το πρότυπο ψεκασμού, η ποσότητα υλικού που περιέχεται στο κάνιστρο και η απουσία διαρροής του υλικού.

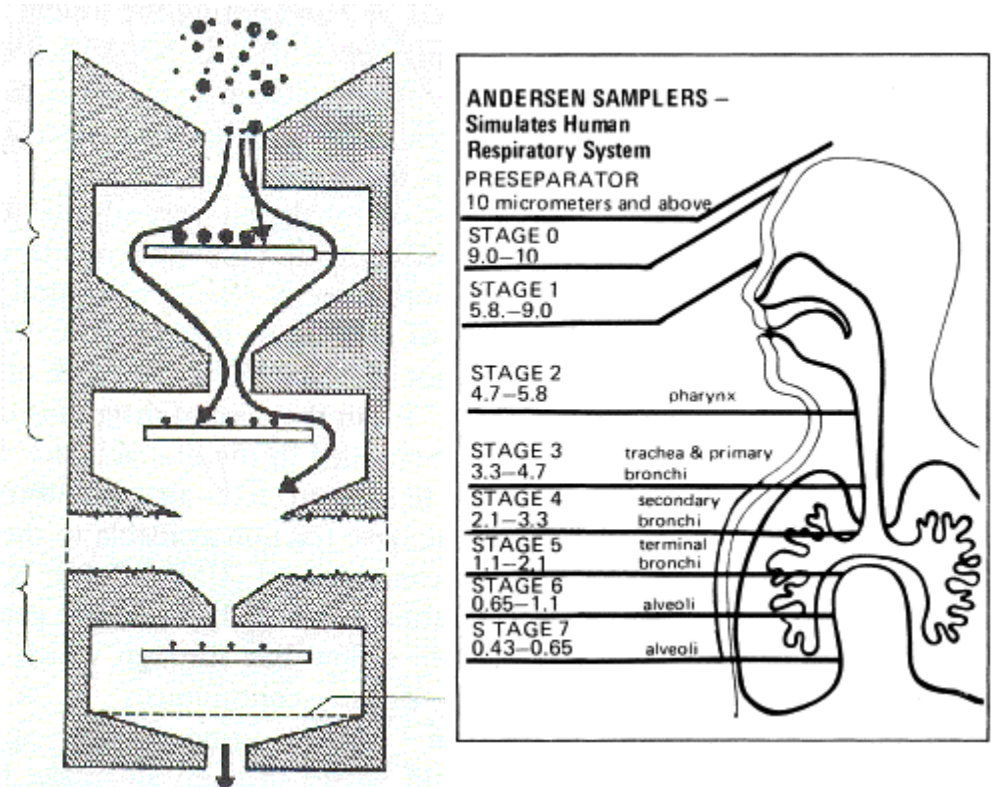
## **Βιολογικοί έλεγχοι**

Στην τελική φάση ανάπτυξης ενός προϊόντος με τη μορφή αερολύματος γίνονται και βιολογικοί έλεγχοι της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και απουσίας τοξικότητας του προϊόντος.

# Μέθοδοι προσδιορισμού του μεγέθους των σωματιδίων αερολύματος

Οι κυριότερες μέθοδοι ελέγχου του μεγέθους των σωματιδίων ενός αερολύματος είναι η *μικροσκοπία*, ο *σκεδασμός laser φωτός*, και η μέθοδος *καταρρακτώδους προσκρούσεως*

Η μέθοδος **καταρρακτώδους προσκρούσεως** είναι η μόνη μέθοδος προσδιορισμού του μεγέθους των αερολυμάτων της οποίας τα αποτελέσματα συσχετίζονται άμεσα με την θέση εναπόθεσης των σωματιδίων στους αεραγωγούς



# Κλινική αποτελεσματικότητα αερολύματος

Για να εξασφαλισθεί η κλινική αποτελεσματικότητα ενός αερολύματος κατά τον ποιοτικό έλεγχο προσδιορίζεται συχνά η «χρήσιμη» ή «**εισπνεόμενη**» δόση που είναι το ποσοστό της εκπεμπόμενης από το προϊόν δόσης που αποτελείται από σωματίδια μικρότερα από ένα συγκεκριμένο μέγεθος (συνήθως 5 ή 6.4  $\mu\text{m}$ ).

Για το σκοπό αυτό περιγράφεται στην Βρετανική φαρμακοποιία μία απλή συσκευή πρόσπτωσης δύο επιπέδων. Το κλάσμα (ποσοστό) της δόσης που εναποτίθεται στο επίπεδο 1 και ψηλότερα θεωρείται «μη-εισπνεόμενο» ενώ εκείνο που συλλέγεται στο επίπεδο 2 της συσκευής (κλάσμα δόσης αποτελούμενο από σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο μικρότερη από 6.4  $\mu\text{m}$ ) θεωρείται «**εισπνεόμενο**» (χρήσιμο) κλάσμα

# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Βιβλιογραφία

Όλα τα σχήματα, οι εικόνες και τα γραφήματα που παρουσιάστηκαν σε αυτή την ενότητα προέρχονται από το βιβλίο «Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II», Δ.Σ. Ιθακήσιος, Κ. Αυγουστάκης, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα 2009

Σε διαφορετική περίπτωση οι σχετικές αναφορές παρατίθενται στο κάτω μέρος του κάθε αντικειμένου

# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.



# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

